

脂肪細胞の質の改善から創薬へ

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 **樋上 賀一** ひがみ よしかず

ヒトの身体には、おおまかにいうと「白色脂肪組織」と「褐色脂肪組織」という2種類の脂肪組織が存在しています。皮下脂肪組織や内臓脂肪組織は白色脂肪組織で、主として白色脂肪細胞により構成されています。ちなみにステーキ肉の端についているのは白色脂肪組織です。この白色脂肪組織は、長い間「単に余剰エネルギーを蓄えておく貯蔵庫」であると考えられてきました。一方、褐色脂肪組織は逆に「エネルギー消費の場」として働きます。褐色脂肪組織の主な構成細胞である褐色脂肪細胞は脂肪細胞でありながら、ミトコンドリアが豊富で、細胞内で脂肪を燃やして熱をつくるという機能を持っています。赤ちゃんの体温が高いのはこの褐色脂肪組織が相対的に多いためです。

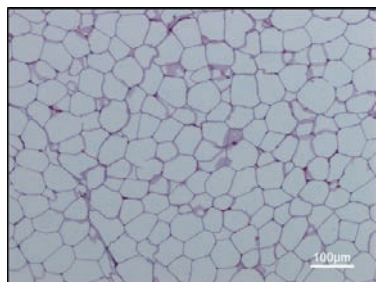
私たちの研究室では特に「白色脂肪組織の質」に注目して研究しています。なぜなら、白色脂肪組織（以下、脂肪組織）は、近年では、「単に余剰エネルギーを蓄えておく貯蔵庫」ではなく、「さまざまなホルモンを分泌

する内分泌臓器」であることが明らかとなってきたからです。この白色脂肪細胞から分泌されるホルモンなどの液性因子はアディポカインと呼ばれています。白色脂肪細胞はそのサイズによって働きが異なることが分かっています。

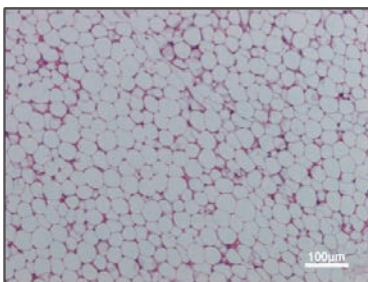
例えば、肥満症のヒトやマウスで観察される大きな脂肪細胞は、炎症を誘導したり、糖尿病でみられるようなインスリンの感受性を低下させたりする悪玉アディポカインをたくさん分泌します。一方、質の良い脂肪細胞は小型で、炎症を抑制したり、インスリンの感受性を亢進させたりする善玉アディポカインをたくさん分泌します。ですから、質の良い小型の脂肪細胞からなる脂肪組織を有することは健康にとって大事なことです。

それでは、質の良い脂肪組織には、小型であることや善玉アディポカイン分泌以外にどのような特徴があるのでしょうか？ また、脂肪組織の質を高める方法はあるのでしょうか？この疑問に答えることが私たちの研究テ

通常食摂餌マウスの脂肪組織



小さな脂肪細胞により構成される質の良い
カロリー制限マウスの脂肪組織



大きな脂肪細胞が多く含まれる質が悪い
肥満症マウスの脂肪組織

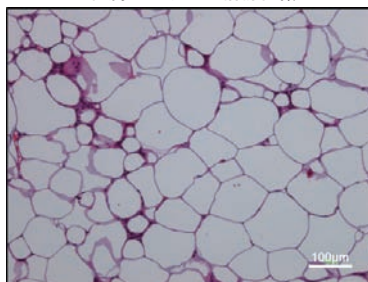


写真 質の異なるマウス白色脂肪組織

ーマです。

まず私たちは肥満症マウスの脂肪組織を解析することで、質の悪い脂肪組織の特徴を調べました（写真右）。

質の悪い脂肪組織は写真右のように大きな脂肪細胞できていて、オートファジー機構に障害があることが分かりました。昨年（2016）、東京工業大学・大隅良典先生がノーベル生理学・医学賞を受賞されたことで一躍有名になったオートファジー機構は、細胞内の大規模な分解機構の一つで、細胞の生存、維持、分化などに重要です。オートファジーは、細胞内に生じた膜様の構造体により古くなったミトコンドリアなどの細胞内小器官や傷害を受けたタンパク質などをまとめて取り囲み、その後、加水分解酵素を多く含むリソソームと融合することで、隔離膜内の内容物をリソソーム加水分解酵素により分解する機構です。また、肥満症の脂肪組織では、炎症が生じていて、脂質代謝に異常が見られます。このような異常はリソソームの障害により誘導される可能性を示しました。すなわち、肥満症脂肪組織ではリソソームの障害によって質の低下が生じているのです。

また、私たちは、肥満症の脂肪組織にのみ選択的に発現が増加する機能不明なタンパク質を見つけました。現在、このタンパク質の脂肪組織での役割を明らかにしようと、このタンパク質を特異的に作ることでできないマウス（ノックアウトマウス）を作製して、解析をすすめています。

次に、私たちは健康に長生きするカロリー制限マウスの脂肪組織を解析することで、質の良い脂肪組織の特徴を調べました（写真中央）。

カロリー制限とは、生存に必要な栄養素を与えたうえで、継続的に総摂取カロリーを適度（60～70%程度）に制限する方法です。80年以上前に発見されて以来、酵母や線虫からほ乳類に至るまでさまざまな生物種において

確立された唯一で再現性の高い寿命延伸法です。昔からよく言われている「健康のために腹八分目」です。今年になってサルにおいてもカロリー制限の寿命延伸効果が観察されることが示されました。ですから、カロリー制限による寿命延伸効果のメカニズムを調べることで、サル、さらにヒトの寿命延伸メカニズムが解明できるものと期待されています。

私たちは、脂肪組織では、カロリー制限により質の良い小さな脂肪細胞が増加することや脂肪酸の合成にかかわるSREBP-1cという遺伝子発現を制御するタンパク質（転写因子）がカロリー制限による寿命延伸に重要であることを明らかにしました。また、SREBP-1cはカロリー制限による脂肪組織でのミトコンドリアの質の維持や活性化、酸化ストレスや炎症の抑制にも関与すること、さらにこのようなSREBP-1cの作用は脂肪組織以外では観察されないことを示しました。加えて、最近、カロリー制限によるミトコンドリアの質の維持に重要と考えられるタンパク質を見つけて、現在、このタンパク質を作ることでできないノックアウトマウスを作製して、そのタンパク質の重要性を解析しています。

以上のような私たちの研究により、質の良い脂肪組織では、リソソームやミトコンドリア機能が重要であることが分かってきました。今後も、研究室の多くの学生とともに、脂肪組織においてリソソームやミトコンドリア機能を維持したり改善したりすることで、脂肪組織の質が向上するのか、さらに健康寿命延伸に寄与するのかなどを、マウスを用いて検証していきたいと思っています。

また、リソソームやミトコンドリアを標的として、脂肪組織の質を高めて健康寿命延伸を可能にする薬剤の開発を進めて、来るべき超高齢化社会に貢献していきたいと考えています。

